

PCT/JP00/04361

3P00/4361  
日本国特許庁

30.06.00

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 18 AUG 2000

4  
10/030015

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 7月 1日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第187415号

出願人

Applicant(s):

久光製薬株式会社

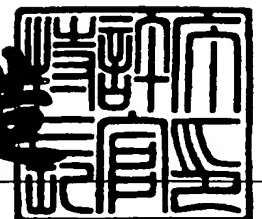
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 8月 4日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3060374

【書類名】 特許願

【整理番号】 PA330442

【提出日】 平成11年 7月 1日

【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志 殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

【住所又は居所】 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社  
内

【氏名】 榎 正義

【発明者】

【住所又は居所】 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社  
内

【氏名】 池浦 康弘

【特許出願人】

【識別番号】 000160522

【氏名又は名称】 久光製薬株式会社

【代表者】 中富 博隆

【代理人】

【識別番号】 100102668

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐伯 憲生

【電話番号】 03-5205-2521

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 039251

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【書類名】 明細書

【発明の名称】 経皮吸収貼付剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 スチレンーイソプレーンスチレンブロック共重合体を含んでなる貼付剤の基剤中にノルエチステロンを溶解して含有させたことを特徴とする経皮吸収貼付剤。

【請求項2】 ノルエチステロンの溶解量が、試験液 900 ml、試験液温度 32.0 ± 0.5℃、シリンダー回転数 50 rpm による放出試験においてノルエチステロンの 24 時間後の水に対する放出率が 30% 以上である請求項1に記載の経皮吸収貼付剤。

【請求項3】 ノルエチステロンの溶解量が、基剤全量に対して2重量%以下である請求項1又は2に記載の経皮吸収貼付剤。

【請求項4】 さらに、エストラジオールを基剤全量に対して2重量%以下含有してなる請求項1～3のいずれかに記載の経皮吸収貼付剤。

【請求項5】 スチレンーイソプレーンスチレンブロック共重合体を含んでなる貼付剤が、基剤全量に対しスチレンーイソプレーンスチレンブロック共重合体が10～30重量%、軟化剤が10～60重量%、粘着付与樹脂が20～60重量%である請求項1～4のいずれかに記載の経皮吸収貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、スチレンーイソプレーンスチレンブロック共重合体からなる貼付剤の基剤中にノルエチステロンを溶解して含有させたことを特徴とする経皮吸収貼付剤に関する。また本発明は、さらにエストラジオールを基剤全量に対して2重量%以下含有してなる経皮吸収貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

経皮投与により、エストラジオールの無用な代謝を少なくし、血中に有効に到達させて治療に供しようとする試みがなされている。一方、黄体ホルモンを経皮

より吸収させエストラジオール投与における副作用を抑える検討もなされている。  
 特開平 4 - 3 4 2 5 3 2 号公報には、エストラジオールと黄体ホルモンを薬効成分とし、粘着剤として 2 - エチルヘキシルアクリレートと N - ビニル - 2 - ピロリドンからなるアクリル系粘着剤を主成分とする経皮吸収製剤が提案されている。しかし、アクリル系粘着剤は薬物放出性が低く、皮膚に対する刺激も強く長期連続投与に耐え難いものである。特表平 6 - 5 1 0 2 7 9 号公報には、異なる溶解パラメーターのポリマーを混合することにより基剤中の薬物の飽和濃度を調整する方法が提案されている。しかし、この提案についてもポリマーにアクリレートポリマーを使用しているため皮膚刺激性の面で長期連続投与には問題が生じる。

また、経皮投与に黄体ホルモンとして一般的に配合される酢酸ノルエチステロンはノルエチステロンに比べ基剤との相溶性が高く、良好な透過性を得るためにスチレン - イソプレン - スチレンブロック共重合体基剤及びアクリル基剤等へ多量に配合しなければならなかった。そして、治療に有効な透過量を得るためにはさらに高濃度に酢酸ノルエチステロンを配合する必要があった。しかも貼付後に基剤中へ残存する薬物の量が多く薬物透過性及びコスト的に効率の悪いものであった。

### 【 0 0 0 3 】

#### 【発明が解決しようとする課題】

以上の問題点に鑑み、本発明者らは、

- 1) 薬物の良好な皮膚透過性
- 2) 基剤中の薬物の効率的な利用

を図った経皮吸収貼付剤を提供することを目的とする。また、本発明は、経皮吸収貼付剤を患者皮膚へ貼付した後においては治療に有効な量の薬剤が正確かつ確実に放出されることが可能で、皮膚刺激性の少ない経皮吸収貼付剤を提供することにある。

### 【 0 0 0 4 】

#### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、経皮吸収貼付

剤において、薬物と基剤の溶解性と皮膚透過性に着目し、黄体ホルモンにエステル体、誘導体及び塩を含まないノルエチステロンを配合することにより、薬物の良好な皮膚透過性及び基剤中の薬物の効率的な利用を図れることを見出した。さらに、これに卵胞ホルモンとしてエストラジオールを配合することもできることを見出した。また、経皮吸収貼付剤における基剤成分としてスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体、軟化剤、粘着付与樹脂を使用することにより良好な薬物の皮膚透過性、良好な製剤安定性、及び皮膚刺激性の少ない貼付剤が得られることを見出し本発明に至った。

## 【0005】

本発明は、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体を含んでなる貼付剤の基剤中にノルエチステロンを溶解して含有させたことを特徴とする経皮吸収貼付剤に関する。より詳細には、ノルエチステロンの溶解量が、試験液 900 ml、試験液温度  $32.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、シリンダー回転数 50 rpm による放出試験においてノルエチステロンの 24 時間後の水に対する放出率が 30% 以上である前記経皮吸収貼付剤に関する。

また、本発明は、前記経皮吸収貼付剤がさらに、エストラジオールを基剤全量に対して 2 重量% 以下含有してなる経皮吸収貼付剤に関する。

## 【0006】

## 【発明の実施形態】

本発明の経皮吸収貼付剤は、薬物の黄体ホルモンとして、そのエステル体、誘導体及び塩を含まないノルエチステロンを貼付剤の基剤に溶解させて配合したものであり、さらに必要に応じて卵胞ホルモンとしてエストラジオールや他の女性ホルモンを配合することができる。

本発明のノルエチステロンとスチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体 (SIS) を含んでなる基剤成分との組み合わせは、従来の薬物と基剤の組み合わせでは得られない低濃度で高い薬物の皮膚透過性を得ることができる。

## 【0007】

本発明で使用される黄体ホルモンであるノルエチステロンの好ましい配合量は、結晶の析出なしに基剤成分に存在することができる溶解量であればよい。本発

明において、薬物が基剤に溶解しているとは、基剤中に薬物の結晶の析出が認められない状態であり、結晶の析出がなければ薬物が基剤中にどのような状態で存在していてもよい。本発明の経皮吸収貼付剤におけるノルエチステロンは、基剤成分に溶解しているノルエチステロンの濃度が増加するに比例して放出性が増加するが、結晶析出に伴いノルエチステロンの放出性が低下するので、結晶の析出しない濃度で使用するのが好ましい。

本発明の好ましいノルエチステロンの溶解量としては、基剤全体に対して 2 重量%以下、好ましくは 0.1~2 重量%である。

また、本発明の経皮吸収貼付剤におけるノルエチステロンの放出性は、基剤成分によっても影響されるので、ノルエチステロンの溶解量は薬物放出試験により決めることもできる。薬物放出試験としては、水に対する放出率を測定する方法が好ましい。例えば、試験液 900 ml、試験液温度  $32.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、シリンドー回転数 50 rpm による 24 時間後の水に対する放出率を測定する放出試験などを具体的に挙げることができる。本発明の経皮吸収貼付剤におけるノルエチステロンの溶解量は、この放出試験におけるノルエチステロンの 24 時間後の水に対する放出率が 30%以上、好ましくは 40%以上であるような量が好ましい。

#### 【0008】

本発明の経皮吸収貼付剤は、ノルエチステロンのほかにさらに他の薬剤を含有させることができる。含有させることのできる他の薬剤としては、例えば卵胞ホルモンのエストラジオールや他の女性ホルモンなどが挙げられる。とりわけ、エストラジオールはノルエチステロンと物理化学的性質が類似しているため治療目的に応じて任意の割合で配合させることができ、好ましくは基剤全体に対して 0.1~2 重量%の範囲で配合することができる。エストラジオールとノルエチステロンとの配合割合は、エストラジオール及び酢酸ノルエチステロンをノルエチステロンに換算した値が既存のエストラジオール及び酢酸ノルエチステロン経皮吸収製剤と同様の透過性となるような範囲内で必要に応じて設定することができる。

#### 【0009】

本発明の経皮吸収貼付剤は、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（SIS）を含んでなる基剤を用いるものであり、基剤成分としては、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体のほかに、軟化剤、粘着付与樹脂などからなるものが好ましい。本発明の基剤成分は、前記した成分の他に、必要に応じて酸化防止剤、溶解補助剤、経皮吸収促進剤などを配合することもできる。

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体としては、例えば、シェル化学製のスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（商品名：カリフレックスTR-1107、カリフレックスTR-1111）、日本合成ゴム社製のスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（商品名：JSR5000、JSR5100）、日本ゼオン社製のスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（商品名：クインタック3421）等が挙げられ、これらの1種又は2種以上を組み合わせて使用することもできる。

#### 【0010】

軟化剤としては、流動パラフィン、ポリブテン、ヒマシ油、綿実油、パーム油、ヤシ油、プロセスオイル等の軟化剤が例示される。

粘着付与樹脂としては、脂環族飽和炭化水素樹脂（例えばアルコンP-100（商品名））、ロジンエステル（例えばKE-311、KE-100（商品名）、スーパーエステルS-100（商品名））、水素脂環族系炭化水素（例えばエスコレッツ5300（商品名））、テルペン系水素添加樹脂（例えばクリアロンP-105（商品名））、水添ロジンエステル（例えばフォーラル105（商品名））等の粘着付与樹脂が例示される。

本発明の経皮吸収貼付剤の基剤成分として、基剤の接着性・安全性・安定性の調整のために必要に応じてさらに他の添加剤を配合することができる。具体的には、酸化亜鉛、炭酸カルシウム、二酸化チタン、シリカ類等の無機充填剤、溶解剤としてクロタミトンなどや、ポリイソブチレン、ジブチルヒドロキシトルエンなどを適宜適量含有させることもできる。

#### 【0011】

本発明の基剤成分の基剤全量に対する含有量は以下の通りである。

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体としては、10～30重量

％、好ましくは 13～27 重量％、さらに好ましくは 15～25 重量％であり、軟化剤としては 10～60 重量％、好ましくは 12～55 重量％、さらに好ましくは 15～50 重量％であり、粘着付与樹脂としては 20～60 重量％、好ましくは 23～57 重量％、さらに好ましくは 25～50 重量％で、これらの範囲の任意の組み合わせをすることができる。

スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体が上記範囲より少ないと凝集力が不十分となり、範囲より多いと製剤の柔軟性が少なく付着性に問題が生じる。軟化剤が範囲より少ないと製剤の柔軟性が少なく付着性に問題が生じ、範囲より多いと凝集力に問題が生じる。粘着付与樹脂が上記範囲より少ないと付着性に問題が生じ、範囲より多いと皮膚から製剤を剥離する際に角質剥離等の皮膚刺激の原因となる。

#### 【0012】

本発明の経皮吸収貼付剤の基剤成分としては、前記した成分のほかに必要な量の他の成分を配合して、必要な剤型に製剤化することができる。本発明の経皮吸収貼付剤の剤型としては、硬膏剤が好ましく、特に実質的に無水の硬膏剤が好ましい。

#### 【0013】

本発明の経皮吸収貼付剤の薬物を含有する基剤は、支持体となるフィルムなどに展延されて使用されるのが好ましい。本発明の支持体となるフィルムは、薬剤の漏出・揮散・吸着の防止のためにいわゆるバリア性に優れるなどの性質を有する必要がある。また、経皮吸収貼付剤を皮膚に貼付した際の適度な柔軟性があることが好ましい。支持体の素材としては、上記の条件を備えていれば特に限定はされないが、具体的にはアルミニウム、エチレンビニルアセテート共重合体またはそのケン化物、酢酸セルロース、セルロース、ナイロン、ポリエステル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、ポリカーボネート、ポリビニルアルコール、ポリプロピレンなどが例としてあげられる。これらの素材は、フィルム状にするか、または必要に応じて紙・布状にしたものをフィルムと積層したり積層フィルム状に加王し、あるいは、アルミニウム蒸着、セラミック蒸着などの処理を行い、バリア性等を改良することができる。



## 【0014】

本発明の経皮吸収貼付剤は、支持体の反対側に剥離ライナー層となるフィルムを設けることができる。剥離ライナー層となるフィルムについては経皮吸収貼付剤の保存中においては薬剤層からの漏出揮散等を阻止できることが必要であり、また、この剥離ライナー層は装置の使用の際に剥離除去可能でなければならない。剥離ライナー層のフィルムの素材としては、具体的にはアルミニウム、セルロース、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン等が使用可能であり必要に応じてこれらのフィルムを積層してもよい。また、その表面をシリコンあるいはフルオロカーボン等で処理するかまたはライナー素材中に周知の添加剤を配合するなどして剥離性を調整したり、バリア性を調整してもよい。剥離ライナーには剥離する際のハンドリングが容易となるよう剥離のためのつまみ部を設けることができる。

## 【0015】

次に、本発明の経皮吸収貼付剤の製造方法について説明する。本発明の経皮吸収貼付剤は、例えば、薬効成分を除くすべての基剤成分を加熱溶解した後、薬効成分を加え均一に混合し、必要に応じて、上記の支持体に展膏後ライナーで覆い所望の形状に切断し製品となすかあるいは一旦剥離処理の施されたフィルムに展膏後適当な支持体に圧着転写し製品となすこともできる。また、すべての成分をヘキサン、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒に溶解させた後、上記の支持体に展膏後、有機溶剤を除去しライナーで覆い、所望の形状に切断し、製品となすか、あるいは一旦、剥離処理の施されたフィルムに展膏後、有機溶剤を除去し、適当な支持体に圧着転写し、製品となすこともできる。

## 【0016】

## 【実施例】

以下、実施例、試験例を挙げて本発明の経皮吸収貼付剤をより詳細に説明するが、本発明がこれらの例に限定されるものではない。なお、実施例、比較例の数値はすべて重量%である。

## 【0017】

## 実施例 1

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	1.0
流動パラフィン	6.0
粘着付与剤（脂環族飽和炭化水素樹脂）	2.0

商品名：アルコン P-100)

ポリイソブチレン	8.8
ジブチルヒドロキシルエン	1
エストラジオール	0.1
ノルエチステロン	0.1

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

【0018】

#### 実施例 2

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	3.0
流動パラフィン	1.0
粘着付与剤（ロジンエステル 商品名：KE-311）	3.5
ポリイソブチレン	1.0
クロタミトン	1.0
ジブチルヒドロキシルエン	1
エストラジオール	2
ノルエチステロン	2

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

【0019】

#### 実施例 3

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	2.0
流動パラフィン	2.5
粘着付与剤（水添ロジンエステル）	3.0

商品名：フォーラル 105)

ポリイソブチレン	1.2
----------	-----

クロタミトン	10
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	1.5
ノルエチステロン	0.5

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

## 【0020】

## 実施例4

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	25
流動パラフィン	30
粘着付与剤（水添ロジンエステル	25

商品名：フォーラル105)

ポリイソブチレン	10
クロタミトン	8
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	0.5
ノルエチステロン	0.5

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

## 【0021】

## 実施例5

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	15
流動パラフィン	15
粘着付与剤（水添ロジンエステ	60

商品名：フォーラル105)

ポリイソブチレン	6.6
ヘキシレングリコール	1
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	0.7

ノルエチステロン

0.7

この処方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

【0022】

比較例1

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体 25

流動パラフィン 30

粘着付与剤（水添ロジンエステル 25

商品名：フォーラル105)

ポリイソブチレン 10

クロタミトン 8

ジブチルヒドロキシトルエン 1

エストラジオール 0.5

酢酸ノルエチステロン 0.5

この処方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0023】

比較例2

スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体 25

流動パラフィン 24.5

粘着付与剤（水添ロジンエステル 25

商品名：フォーラル105)

ポリイソブチレン 10

クロタミトン 8

ジブチルヒドロキシトルエン 1

エストラジオール 0.5

酢酸ノルエチステロン 6

この処方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0024】

比較例 3

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	25
流動パラフィン	25.5
粘着付与剤（水添ロジンエステル 商品名：フォーラル105）	25
ポリイソブチレン	10
クロタミトン	8
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	0.5
酢酸ノルエチステロン	5

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、酢酸ノルエチステロン混合製剤とした。

【0025】

比較例 4

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体	30
流動パラフィン	10
粘着付与剤（水添ロジンエステル 商品名：フォーラル105）	35
ポリイソブチレン	9
クロタミトン	10
ジブチルヒドロキシトルエン	1
エストラジオール	2.5
ノルエチステロン	2.5

この処方では上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

【0026】

比較例 5（アクリル基剤）

TS-620（アクリル酸メチル・アクリル酸-2	91
-------------------------	----

ーエチルヘキシル

共重合樹脂エマルジョン：日本カーバイド製)

クロタミトン	8
エストラジオール	0.5
ノルエチステロン	0.5

この処方で上記の製造方法に従い作製し、所望の大きさに切断してエストラジオール、ノルエチステロン混合製剤とした。

【0027】

試験例1. 結晶析出の有無による基剤への薬物溶解性の確認

実施例1、2、3、4、5及び比較例2、3、4の各試験片を開始時、25℃で6ヶ月間及び40℃で6ヶ月間保存し各試験片の結晶析出を観察した。その結果を表1に示す。

【0028】

【表 1】

	開始時	6ヶ月保存	
		25℃	40℃
実施例 1	結晶析出なし	結晶析出なし	結晶析出なし
実施例 2	結晶析出なし	結晶析出なし	結晶析出なし
実施例 3	結晶析出なし	結晶析出なし	結晶析出なし
実施例 4	結晶析出なし	結晶析出なし	結晶析出なし
実施例 5	結晶析出なし	結晶析出なし	結晶析出なし
比較例 2	結晶析出なし	結晶析出あり	結晶析出あり
比較例 3	結晶析出なし	結晶析出なし	結晶析出なし
比較例 4	結晶析出なし	結晶析出あり	結晶析出あり

## 【0029】

開始時に結晶析出は認められなかったが、比較例 2、4 では 25℃ で 6ヶ月間及び 40℃ で 6ヶ月間保存後に結晶の析出が認められた。

比較例 2 からは結晶析出防止のためには酢酸ノルエチステロン配合量が 6 重量%未満であることが、比較例 3 においても結晶析出が認められたことから結晶析出防止のためにはノルエチステロン配合量が 2 重量%以下であることが示された。つまり、基剤成分中へのノルエチステロンの配合量が 2 重量%以下であれば、基剤中にノルエチステロンが完全溶解して存在していることがわかる。

## 【0030】

## 試験例 2. 放出試験

実施例 4、比較例 1、及び比較例 4（結晶析出後）の試験片につき放出試験を

行った。試験条件としては試験液 900 ml、試験液温度  $32.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、シリンダー回転数 50 rpm で行った。

エストラジオール ( $\text{E}_2$ ) についての結果を図 1 に、比較例 1 の酢酸ノルエチステロン (NETA) 及び比較例 4 のノルエチステロン (NET) の結果を図 2 にそれぞれ示す。黄体ホルモンとして実施例 4 ではノルエチステロンを 0.5%、比較例 1 では酢酸ノルエチステロンを 0.5% それぞれ配合したものが使用されており、同じ薬物濃度であるにもかかわらず 24 時間後の黄体ホルモン放出率で 30% 以上の良好な放出が得られたのは実施例 4 のみであった。比較例 4 はエストラジオール及びノルエチステロンの結晶の析出により放出低下が認められた。

### 【0031】

#### 試験例 3. 皮膚透過試験

実施例 4、比較例 1、比較例 2、及び比較例 5 の試験片につきフランツ (Franz) 型拡散セルを用いてヘアレスマウス (7 週齢、雌) の背部皮膚透過試験 (温度  $37^{\circ}\text{C}$ ) を行った。試験開始後、所要時間ごとにレセプター液を採取しその直後にレセプター液を補充し採取レセプター液への薬物の透過量を高速液体クロマトグラフ法により測定した。各試験片のサンプル数はそれぞれ 3 個づつとした。

結果を図 3 に示す。図 3 の斜線部はエストラジオール ( $\text{E}_2$ ) を、ドット部はノルエチステロン (NET) 又は酢酸ノルエチステロン (NETA) をそれぞれ示す。実施例 4 と比較例 2 では黄体ホルモン濃度が比較例 2 の方が高いにもかかわらず皮膚透過性は同等であった。実施例 4 と黄体ホルモン濃度を同じにした比較例 1 では酢酸ノルエチステロンの透過性がかなり低い結果となった。アクリル基剤である比較例 5 は実施例 4 に比べてはるかに低い薬物透過性であった。

### 【0032】

薬物の皮膚透過速度を決める因子の一つとして、皮膚/基剤間の分配係数があり、この分配係数は薬物と基剤成分との溶解パラメータの差を大きくすることにより高い分配係数が得られることとなる。薬物から離れた溶解パラメータを持つ基剤を選択し、皮膚に近い溶解度パラメータを持つ薬物を適用することが必要であ



り、本発明の経皮吸収貼付剤が、基剤との組み合わせにより高い分配係数が得られ、そのために皮膚透過試験において優れた結果が得られたものであると考えられる。

### 【0033】

#### 【発明の効果】

本発明の経皮吸収貼付剤は、低い薬物濃度で高い皮膚透過性という効果を有するものである。また、黄体ホルモンをエステル体、誘導体及び塩を含まないノルエチステロンとすることにより基剤への過剰な溶解を防止し且つ適切な透過性を有することができる。さらに、本発明の経皮吸収貼付剤は、予定量の黄体ホルモン及び卵胞ホルモンを従来の経皮吸収貼付剤より低い薬物含量で正確かつ確実に患者に適用することのできる。

また、本発明の経皮吸収貼付剤は、組成の自由度が高いため有効性、安定性を考慮して、状況に合わせて適切な製剤設計をすることができる。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1】

図1は、実施例4（黒三角印）、比較例1（黒丸印）及び比較例4（黒四角印）の貼付剤についてのエストラジオール（E2）の放出試験の結果を示す。

##### 【図2】

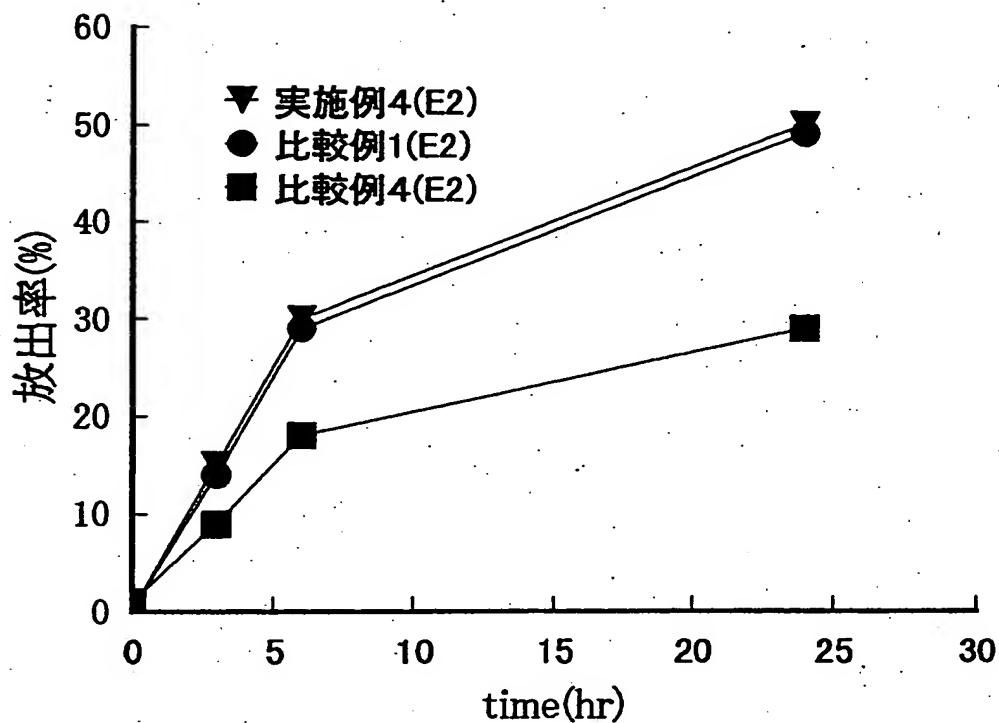
図2は、実施例4（黒三角印）、比較例1（黒丸印）及び比較例4（黒四角印）の貼付剤についての酢酸ノルエチステロン（NETA）及びノルエチステロン（NET）の放出試験の結果を示す。

##### 【図3】

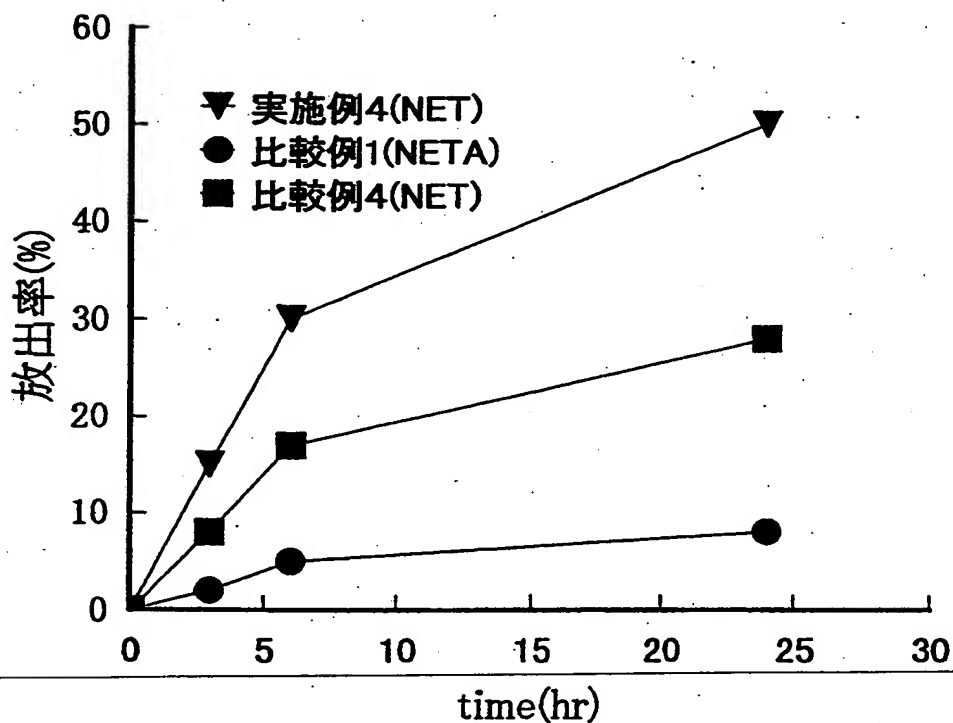
図3は、実施例4、比較例1、比較例2及び比較例5の貼付剤についてのエストラジオール（E2）（斜線部）並びに酢酸ノルエチステロン（NETA）及びノルエチステロン（NET）（ドット部）のヘアレスマウス皮膚透過試験の結果を示す。

【書類名】 図面

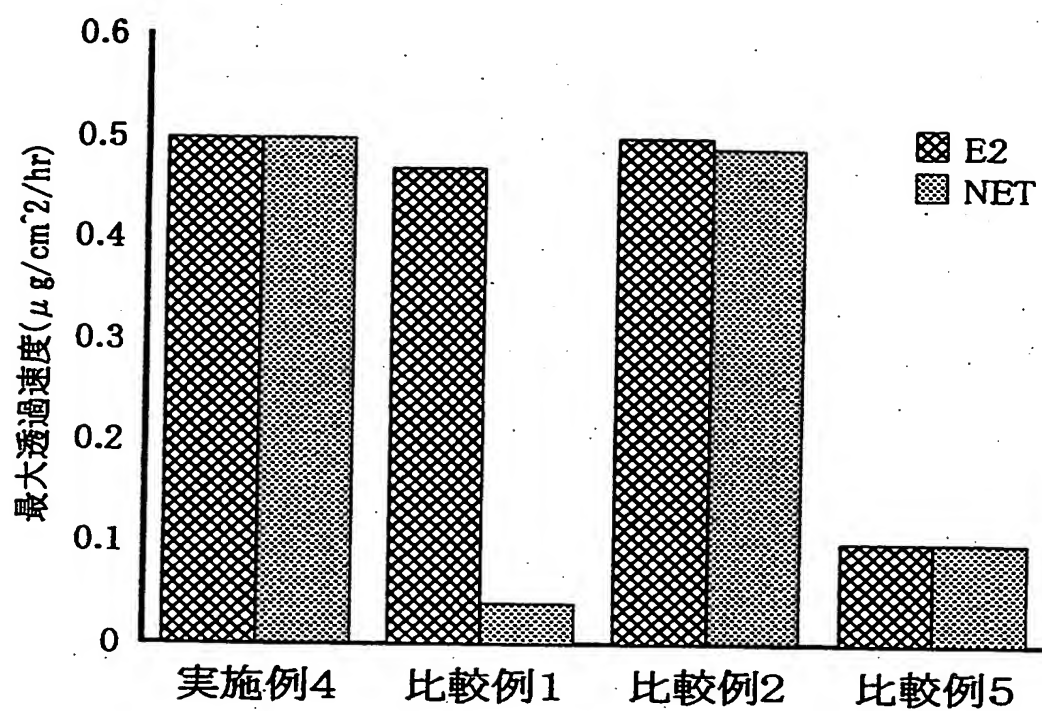
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、薬物と基剤の溶解性を調整することにより低い薬物濃度で高い薬物透過性及び良好な安定性が得られた経皮吸収貼付剤を提供する。

【解決手段】 本発明は、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体からなる貼付剤の基剤中にノルエチステロンを溶解して含有させ、好ましくは基剤全量に対して2重量%以下溶解させてなる経皮吸収貼付剤に関する。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000160522]

1. 変更年月日	1990年 9月13日
[変更理由]	新規登録
住 所	佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
氏 名	久光製薬株式会社

【プルーフの要否】 要